

Робот-ассистированная радикальная цистэктомия с кишечной деривацией мочи (обзор литературы)

Б.Г. Гулиев^{1, 2}, Р.Р. Болотоков²

¹Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

²Центр урологии с робот-ассистированной хирургией СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»; Россия, 191014 Санкт-Петербург, Литейный проспект, 56

Контакты: Бахман Гидаятович Гулиев gulievbg@mail.ru

Радикальная цистэктомия (РЦ) остается основным методом оперативного лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. В настоящее время при РЦ наряду с открытым активно используется робот-ассистированный доступ. В данном обзоре проведены анализ основных результатов робот-ассистированной РЦ и их сравнение с таковыми после открытой РЦ. Оценены такие параметры робот-ассистированной РЦ, как длительность операции, объем кровопотери, сроки госпитализации больных, 30- и 90-дневные осложнения. Проведен сравнительный анализ результатов экстра- и интракорпоральной деривации мочи, установлены преимущества интракорпорального формирования илеального кондуита и ортотопической цистопластики. Дальнейшее накопление опыта позволяет снизить количество послеоперационных осложнений, особенно высокой степени тяжести по классификации Clavien, и улучшить функциональные результаты робот-ассистированной РЦ.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, открытая радикальная цистэктомия, робот-ассистированная радикальная цистэктомия

Для цитирования: Гулиев Б.Г., Болотоков Р.Р. Робот-ассистированная радикальная цистэктомия с кишечной деривацией мочи (обзор литературы). Онкоурология 2020;16(2):135–43.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-135-143

 BY 4.0

Robot-assisted radical cystectomy with urinary intestinal diversion (literature review)

B.G. Guliev^{1, 2}, R.R. Bolokotov²

¹Department of Urology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia;

²Urology Center with Robot-Assisted Surgery, Mariinsky Hospital; 56 Liteyny Prospekt, Saint-Petersburg 191014, Russia

Radical cystectomy (RC) remains the main surgical treatment for patients with muscle-invasive bladder cancer. Currently, robot-assisted access is actively used along with the open one. The review analyzes the main results of robot-assisted RC and compares them with those after open RC. We evaluated the following parameters of robot-assisted RC: surgery duration, volume of blood loss, terms of patients' hospitalization, 30- and 90-day complications. We also compared the results of extra- and intracorporeal urine diversion and found out that intracorporeal ileal conduit formation and orthotopic cystoplasty are more advantageous. Gaining experience allows us to reduce the number of postoperative complications, especially severe ones according to Clavien classification, and to improve the functional results of robot-assisted RC.

Key words: bladder cancer, radical cystectomy, open radical cystectomy, robot-assisted radical cystectomy

For citation: Guliev B.G., Bolokotov R.R. Robot-assisted radical cystectomy with urinary intestinal diversion (literature review). Onko-urologiya = Cancer Urology 2020;16(2):135–43. (In Russ.).

Введение

Открытая радикальная цистэктомия (ОРИЦ) с расширенной тазовой лимфодиссекцией в течение длительного времени оставалась основным методом хирургического лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (РМП) [1, 2]. Развитие лапароскопической урологии позволило в начале 90-х годов прошлого века внедрить малоинвазивную радикальную

цистэктомию (РЦ). Первая подобная операция с экстракорпоральным формированием илеокондуита была выполнена в 1995 г. [3]. Однако, несмотря на набирающуюся популярность, при этих операциях деривация мочи проводилась экстракорпоральным доступом. В 2000 г. I.S. Gill и соавт. сообщили о первой лапароскопической РЦ с интракорпоральным созданием илеокондуита, а через 2 года — об ортотопической

цистопластике [4, 5]. В дальнейшем широкие серии лапароскопической РЦ демонстрировали сравнимые с ОРЦ онкологические и функциональные результаты, что в дальнейшем позволило внедрить роботические технологии для лечения мышечно-инвазивного РМП [6].

Основной целью роботической РЦ несомненно были снижение количества осложнений и улучшение периоперативных результатов. Первая робот-ассистированная РЦ (РАРЦ) с экстракорпоральным формированием резервуара у мужчин была описана в 2003 г. [7], затем последовали серии у женщин [8]. В дальнейшем РАРЦ с экстра- или интракорпоральной деривацией мочи в основном выполнялась только в крупных клиниках с достаточным опытом в радикальной хирургии РМП. На начальных этапах высокая стоимость, длительное время операции, отсутствие определенных онкологических и функциональных результатов были возможными барьерами для широкого распространения РАРЦ [9–13]. Однако оптимизм некоторых роботических хирургов привел к увеличению количества выполняемых РАРЦ. Первые широкие серии РАРЦ были опубликованы в 2008 г. R.S. Pruthi и E.M. Wallen [14]. В дальнейшем получены данные о РАРЦ с кишечной деривацией мочи из различных клиник, также проведены рандомизированные исследования по изучению отдаленных результатов РАРЦ и их сравнение с таковыми после ОРЦ [15–21].

Онкологические результаты открытой и робот-ассистированной радикальной цистэктомии

Онкологические результаты ОРЦ установлены уже давно. Несмотря на внедрение РАРЦ в течение последних 2 десятилетий, отдаленные онкологические показатели стали появляться недавно. В ранних рандомизированных исследованиях сравнительный анализ онкологических результатов ОРЦ и РАРЦ проводили изучением числа больных с положительным хирургическим краем (ПХК) и удаленных лимфатических узлов [16, 19–21]. Между 2 операциями не было достоверной разницы в частоте ПХК: 0–15 % при РАРЦ, 0–10 % при ОРЦ. В. Yuh и соавт. также продемонстрировали отсутствие достоверной разницы в показателях ПХК между РАРЦ и ОРЦ (5 % против 7 %; $p = 0,13$) [22]. R.J. Raza и соавт. оценили отдаленные онкологические результаты с использованием данных Международного консорциума по РАРЦ [23]. Они установили, что при РАРЦ уровень ПХК составил 8 % и сопоставим с таковым при ОРЦ (0–10 %) [19, 24–26]. J.W. Collins и соавт. сообщили о средних отдаленных результатах у 113 пациентов, подвергнутых РАРЦ с интракорпоральной деривацией мочи, среди которых ПХК установлен в 5,3 % случаев, опухолеспецифическая 3-летняя выживаемость составила 81 %, а 5-летняя – 67 % [27]. В своем метаанализе К. Li и соавт. [18] показали, что РАРЦ по сравнению с ОРЦ ассоциируется

с высоким процентом удаленных лимфатических узлов и эквивалентным числом ПХК, который обычно колебался от 0 до 6,3 % [28–30]. В ретроспективном обзоре D.P. Nguyen и соавт. по сравнению 120 ОРЦ и 263 РАРЦ частота ПХК составила 13 и 6 % соответственно ($p = 0,03$) [31]. Эти данные авторы связывают с неравнозначным распределением больных с высокой стадией РМП. Так, стадия РМП pT4 при ОРЦ диагностирована у 20 % пациентов, при РАРЦ – только у 11 %.

Специфическая и общая выживаемость после РАРЦ изучена недостаточно из-за отсутствия долгосрочного наблюдения за пациентами. Результаты рандомизированного исследования RAZOR показали, что между РАРЦ и ОРЦ нет существенной разницы в 2-летней безрецидивной (78,8 % против 72,0 %; $p = 0,653$) и общей (80,2 % против 79,1 %; $p = 0,31$) выживаемости [32]. В другом исследовании RAZOR [33, 34], в которое были включены результаты РЦ у 302 больных, 3-летняя безрецидивная и общая выживаемость после РАРЦ и ОРЦ составила 68,4 и 65,4 % ($p = 0,6$), 73,9 % и 68,5 % ($p = 0,334$) соответственно. Между группами не было отмечено достоверной разницы в количестве случаев развития местного рецидива опухоли. K.S. Faraj и соавт. проанализировали результаты 481 РЦ (203 РАРЦ и 278 ОРЦ), выполненной в клинике Mayo. За средний период наблюдения 66 мес 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость после РАРЦ и ОРЦ составила 70,8 и 64,7 %, 69,6 и 62,7 % ($p = 0,135$), общая выживаемость – 58,9 и 57,7 %, 39,9 и 45,6 % ($p = 0,786$) соответственно [35].

В систематическом обзоре B. Yuh и соавт. оценили показатели выживаемости после РАРЦ. Среднее время наблюдения за больными в этих работах составило 6–84 мес, хотя только в 6 из 18 работ оно было больше 36 мес. Через 1, 2, 3 и 5 лет безрецидивная выживаемость составила 79–96, 67–81, 67–76 и 53–74 %, опухолеспецифическая выживаемость – 88–94, 75–89, 68–83 и 66–80 %, общая выживаемость – 82–90, 54–89, 61–80 и 39–66 % соответственно [22]. A.A. Hussein и соавт. в последней публикации Международного консорциума по РАРЦ проанализировали отдаленные результаты этой операции у 3001 пациента. В исследование были включены данные 446 больных, у которых 10-летняя безрецидивная, опухолеспецифическая и общая выживаемость составила 59, 65 и 35 % соответственно. При этом 43 % пациентов имели стадию РМП $\geq pT3$ и 24 % – положительные лимфатические узлы [36].

Периоперативные результаты робот-ассистированной радикальной цистэктомии

Выбор открытого или робот-ассистированного доступа при РЦ зависит от многих факторов. Среди них при наличии в клинике роботизированной системы da Vinci ключевыми являются опыт проведения РЦ,

а также желание уролога и его хирургические возможности для выполнения РАРЦ. При данной операции, несомненно, большое значение имеет кривая обучения урологов для проведения этого сложного вмешательства, и как при любой другой операции, с увеличением опыта улучшаются периоперативные результаты. Некоторые авторы указывают на короткую кривую обучения для РАРЦ [27, 37–39]. Так, 21 хирургом из 14 институтов были проанализированы время операции, объем кровопотери, количество удаленных лимфатических узлов и частота ПХК у 496 пациентов [40]. Результаты показали, что опыт 30 РАРЦ позволяет достигнуть приемлемого уровня владения данной операцией и в дальнейшем улучшаются ее периоперативные показатели. В 2014 г. М.М. Desai и соавт. сообщили о значимых улучшениях изучаемых параметров после первых 15 вмешательств. Так, среднее время операции уменьшилось с 527 до 375 мин ($p < 0,001$), объем кровопотери — с 550 до 200 мл ($p < 0,001$), сроки госпитализации — от 10 до 7 дней ($p = 0,028$), количество осложнений — с 60 до 36 % ($p = 0,057$) [40]. М. Ноноге и соавт. сравнили результаты первых 50 РАРЦ с последующими 50 вмешательствами и отметили уменьшение времени операции с 420 до 330 мин ($p < 0,001$) [41].

Независимо от доступа при РЦ наблюдается высокий процент послеоперационных осложнений. При ОРЦ их количество колеблется в диапазоне 40–70 %, среди них осложнения высокой степени тяжести (\geq III по классификации Clavien) отмечаются в 13–40 % случаев [19, 42, 43]. РАРЦ также может ассоциироваться достаточным числом осложнений в зависимости от доступа (интра- или экстракорпорально) и способа деривации мочи. Однако в подавляющем большинстве опубликованных работ продемонстрирован сравнимый с ОРЦ или относительно низкий процент осложнений [17, 18]. Недавний метаанализ результатов 962 операций, полученных вследствие 1 рандомизированного, 9 проспективных и 4 ретроспективных исследований, показал, что при РАРЦ отмечаются меньшая морбидность ($p = 0,04$), высокое количество удаленных лимфатических узлов ($p = 0,009$), незначительный объем кровопотери ($p < 0,001$), меньшая необходимость в гемотрансфузии ($p < 0,001$) и короткие сроки госпитализации ($p < 0,001$) [43].

В настоящее время в литературе встречаются несколько рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих результаты РАРЦ и ОРЦ. J. Nix и соавт. в свое исследование включили 41 пациента (21 РАРЦ и 20 ОРЦ) и сообщили о среднем количестве удаленных лимфатических узлов до 19 после РАРЦ по сравнению с 18 после ОРЦ. Авторы указали на статистически достоверные преимущества робот-ассистированного доступа в объеме кровопотери, меньшем использовании наркотических анальгетиков и относительно коротком сроке госпитализации. Од-

нако при РАРЦ отмечено длительное время операции и не выявлено разницы между 2 группами относительно времени начала нормальной функции кишечника [16]. В другое рандомизированное исследование были включены 118 пациентов (60 РАРЦ и 58 ОРЦ). В течение 90 дней осложнения II–V степеней тяжести по классификации Clavien после РАРЦ имели 37 (62 %) больных, после ОРЦ — 38 (66 %). При РАРЦ отмечался меньший объем кровопотери, но длительное время операции. Не было статистической разницы между 2 группами относительно частоты ПХК, количества лимфатических узлов и сроков госпитализации, а также качества жизни через 3 и 6 мес после операции [20]. В исследовании В.Н. Vochneg и соавт. указали на схожие 90-дневные осложнения после РАРЦ и ОРЦ: II–V степеней диагностированы у 63 и 65 % и III–V степеней — у 21 и 21 % пациентов соответственно [20].

Экстракорпоральное или интракорпоральное отведение мочи

На этапе освоения РАРЦ деривация мочи в большинстве случаев проводилась экстракорпорально, что, возможно, сводило на нет положительные стороны минимально инвазивного доступа. Результаты рандомизированных исследований показали, что выполнение РАРЦ с экстракорпоральным отведением мочи достоверно не снижает общее число осложнений по сравнению с открытой хирургией [16, 19–21, 44]. За последние годы было несколько публикаций Международного консорциума по РАРЦ [36, 45]. В первой из них от 2014 г. ретроспективно сравнивали периоперативные результаты РАРЦ у 935 пациентов, у 167 из которых проводилось интракорпоральное отведение мочи и у 768 — экстракорпоральное [45]. Несмотря на то что частота осложнений в течение 90 дней не была статистически значимой, при интракорпоральном отведении мочи наблюдались тенденция к уменьшению количества осложнений (41 % против 49 %; $p = 0,059$), в том числе желудочно-кишечных (10 % против 23 %; $p < 0,001$), и более низкие показатели переливания крови (7 % против 16 %; $p = 0,02$).

В последней статье этого же консорциума проводился ретроспективный анализ РАРЦ у 2432 больных, у 1094 (51 %) из них выполнялась интракорпоральная деривация мочи [36], количество которой увеличилось с 9 % от всех способов деривации в 2005 г. до 97 % в 2016 г. Однако это произошло в основном за счет повышения числа илеокондуитов с 2 до 81 %, а частота выполнения интракорпоральной ортотопической цистопластики за эти же годы возросла с 7 до 17 %. При сравнении результатов интра- и экстракорпоральной деривации после РАРЦ в 1-й группе отмечены меньшее время операции (357 мин против 400 мин), низкий объем кровопотери (300 мл против 350 мл) и меньшая необходимость в гемотрансфузии (5 % против 13 %;

все $p < 0,001$), но большее число осложнений (57 % против 43 %; $p < 0,001$), особенно в течение 1 мес после операции (31 % против 19 %; $p < 0,001$). Однако инцидент высокой степени осложнений после интракорпоральной деривации мочи достоверно снизился с 25 % в 2005 г. до 6 % в 2015 г. ($p < 0,001$), в то время как он оставался стабильным после экстракорпорального отведения мочи — 13 % в 2005 г. и 14 % в 2015 г. [46].

Интракорпоральный доступ имеет определенные сложности, включая длительные время операции и кривую обучения. Поэтому роботические хирурги поддерживают усилия многих центров продолжать наращивать или усовершенствовать интракорпоральную технику, привлечь большее число урологов к выполнению РАРЦ. В динамике методика РАРЦ постепенно развивалась и усовершенствовалась различными клиниками. М.М. Desai и соавт. в своей работе подробно описали технические аспекты РАРЦ, позволяющие уменьшить время операции и ее морбидность [40]. С.Л.А. Abreu и соавт. из университета Южной Каролины проанализировали их опыт РАРЦ с интракорпоральной деривацией мочи у 103 пациентов. У 57 из них выполнялся илеальный конduit, у 46 — ортотопическая реконструкция мочевого пузыря. Авторы сообщили о среднем времени операции 420 мин, объеме кровопотери 200 мл, средней продолжительности госпитализации 7 дней и 42 % ранних осложнений, 17 % из которых были III–V степеней тяжести по классификации Clavien [47]. S.I. Tyrirtzis и соавт. проанализировали опыт 70 РАРЦ с интракорпоральной деривацией мочи, выполненных 1 или 2 опытными роботическими хирургами [48]. Авторы формировали U-образный резервуар и сообщили о 80–90 % дневной континенции у мужчин и 70 % у женщин за 12 мес после операции. Ночная континенция отмечалась чаще на 8–15 % опубликованных данных за 6–12 мес наблюдения. Количество стриктур в этой серии было менее 3 % по сравнению с 7–10 % при открытых операциях [22, 46, 48]. В 2013 г. F.S. Azzouni и соавт. описали 90-дневные результаты РАРЦ с интракорпоральным илеокондуитом у 100 пациентов. Они сообщили о 52 % осложнений I–II степеней и 19 % — III–V степеней тяжести по классификации Clavien [49]. Среднее время операции составило 352 мин, объем кровопотери — 300 мл, интраоперативная гемотрансфузия проводилась в 10 % случаев. А. Koupparis и соавт. сравнили результаты 56 РАРЦ и 56 ОРЦ. Они обнаружили статистически достоверно короткий период госпитализации (8 дней против 13 дней) и низкое количество осложнений (31 % против 48 %) [50].

Данные РАРЦ с интракорпоральной деривацией мочи приведены в таблице.

При РАРЦ с экстракорпоральным отведением мочи наблюдалось увеличение числа стриктур мочеточников. Дополнительная мобилизация на протяжении требовалась для выполнения кишечной деривации,

что потенциально может быть причиной их избыточности, изгибов и девакуляризации. В ретроспективной работе проводилось сравнение результатов РАРЦ с экстракорпоральной деривацией мочи у 103 больных с таковыми ОРЦ у 375 пациентов [51]. Стриктуры были в 8,5 и 12,6 % случаев после ОРЦ и РАРЦ ретроспективно. Эта разница не была значимой, несмотря на то, что работа лимитирована коротким периодом наблюдения (8,2 мес), высоким числом стриктур и небольшим числом выборок. При интракорпоральной деривации мочи можно резецировать лишнюю длину мочеточника и выполнить анастомоз с резервуаром без изгибов. Недавно была внедрена интраоперативная оценка васкуляризации с помощью иммунофлуоресценции для снижения ишемии в области мочеточникового анастомоза. Отдаленные работы смогут оценить эффективность этой техники в уменьшении числа стриктур мочеточниково-кишечных анастомозов. N. Ahmadi и соавт. сравнили процент стриктур мочеточниково-кишечных анастомозов после РАРЦ в группах с использованием индоцианина зеленого и без него. В сравнительный анализ были включены 47 и 132 больных. За период наблюдения 14 мес в 1-й группе сужений не отмечено, во 2-й группе стриктуры диагностированы у 10,6 % больных [52]. В недавней широкой серии данных пациентов, подвергнутых интракорпоральному отведению мочи, сообщалось о низком проценте стриктур анастомозов (около 3 %) [40, 53], схожим с таковым, обнаруженным в широких открытых сериях [54, 55]. При обсуждении этой проблемы приходится учитывать длительность кривой обучения. Так, в работе Y.E. Ahmed и соавт. было установлено, что при формировании интракорпорального кондуита по сравнению с экстракорпоральной методикой увеличивалось число стриктур, которое достигает своего пика через 3 года, затем уменьшается после технических модификаций [56]. Раневая морбидность также может снизиться при интракорпоральном отведении мочи, когда выполняется небольшой разрез для экстракции препарата, и тем самым снижаются риск развития грыжи и необходимость послеоперационного обезболивания, наблюдается хороший косметический эффект [51]. При интракорпоральном доступе также отмечались низкое число инфекционных осложнений (12 % против 18 %; $p = 0,035$), меньшая послеоперационная боль и потребность в анальгетиках, поэтому отпадает необходимость в эпидуральном лечении боли [45].

На начальных этапах внедрения РАРЦ хирурги старались не оперировать пациентов с выраженным ожирением, серьезными сопутствующими заболеваниями (например, с тяжелыми кардиоваскулярными или легочными патологиями) или с объемными инфильтративными опухолями мочевого пузыря. Правильный подбор больных для РАРЦ, особенно на этапе

Результаты робот-ассистированной радикальной цистэктомии с интракорпоральной деривацией мочи
Results of robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urine diversion

| Автор, год публикации Author, year of publication | Данные о пациентах Patients' data | | | | Вид деривации Diversion type | Время операции, мин Surgical time, min | Объем кровопотери, мл Blood loss volume, ml | Положительный хирургический край, % Positive surgical margin, % | Сроки госпитализации, дни Duration of hospitalization, days | 90-дневные осложнения по классификации Clavien, % 90-day complications, Clavien grading, % | |
|--|--------------------------------------|---|--|---|--|---|--|--|--|---|-------------------------------|
| | Число Number | Средний возраст, лет Mean age, years | Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ² | Число мужчин, n (%) Number of men, n (%) | | | | | | I–II степеней Grade I–II | III–V степеней Grade III–V |
| S.I. Tyritzis и соавт., 2013 [47] S.I. Tyritzis et al., 2013 [47] | 70 | 60 | 26,8 | 58 (83) | Ортогипическая цистопластика Orthotopic cystoplasty | 420 | 500 | 1,4 | 9 | 37,1 | 21,4 |
| F.S. Azzouni и соавт., 2013 [49] F.S. Azzouni et al., 2013 [49] | 100 | 71 | 28,5 | 73 (73) | Илеоконduit Ileal conduit | 352 | 300 | 4,0 | 9 | 52 | 19 |
| A.L. Abreu и соавт., 2014 [46] A.L. Abreu et al., 2014 [46] | 103 | 66,9 | – | 84 (82) | Илеоконduit – 57 Ортогипическая цистопластика – 46 Ileal conduit – 57 Orthotopic cystoplasty – 46 | 420 | 200 | 3,9 | 7 | 42 | 17 |
| M. Desai и соавт., 2014 [40] M. Desai et al., 2014 [40] | 132 | 60 | 26,8 | 114 (86,4) | Ортогипическая цистопластика Orthotopic cystoplasty | 456 | 430 | 0,8 | 11 | 46 | 29 |
| J.W. Collins и соавт., 2014 [12] J.W. Collins et al., 2014 [12] | 147 | 64 | – | 118 (80) | Илеоконduit – 67 Ортогипическая цистопластика – 80 Ileal conduit – 67 Orthotopic cystoplasty – 80 | 420 | 475 | 4,0 | 9 | 48 | 46 |
| A. Koupparis и соавт., 2015 [50] A. Koupparis et al., 2015 [50] | 102 | 68 | – | 71 (70) | Илеоконduit – 91 Ортогипическая цистопластика – 11 Ileal conduit – 91 Orthotopic cystoplasty – 11 | – | – | – | 8 | 22,5 | 8,8 |

освоения операции, позволял достичь хороших результатов. Поэтому в ранних работах, сравнивающих ОРЦ и РАРЦ, демонстрировался заметный уклон в сторону выбора менее распространенной опухоли мочевого пузыря в роботических группах [15, 57]. Начинающие хирурги, как правило, отбирают пациентов по строгим правилам. Однако с увеличением опыта они стараются оперировать более сложные случаи, что может привести к увеличению морбидности РАРЦ. Противопоказаниями к РАРЦ являются высокий индекс массы тела и спаечный процесс вследствие предыдущих абдоминальных вмешательств, которые не позволяют выполнить безопасный доступ. Пациенты с тяжелыми сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями также не подходят для проведения РАРЦ, так как длительная инсuffляция брюшной полости в положении Тренделенбурга приводит к повышенному риску гиперкапнии.

Методы интракорпоральной деривации мочи

При РАРЦ используются различные методы деривации мочи. Интракорпоральный илеоконduit выполняется согласно установленным принципам открытого доступа [49, 58, 59], используя один интактный тубулярный сегмент тонкой кишки определенной длины с рефлюксирующими мочеточниково-кишечными анастомозами. F.S. Azzouni и соавт. [49] сообщили о первых 100 случаях РАРЦ с интракорпоральным илеокондуитом с использованием техники Marionette, предложенной К.А. Guru и соавт. [60]. Среднее время этого этапа операции составило 123 мин. Гастроинтестинальные осложнения, потребовавшие интервенций, включали 1 обструкцию тонкой кишки, 1 желудочно-кишечное кровотечение и интестинальную фистулу. Выполнены 5 пункционных нефростомий из-за подтекания мочи ($n = 1$) и гидроуретеронефроза ($n = 4$).

Оптимальный ортотопический илеальный резервуар должен соответствовать проверенным временем принципам: иметь большую емкость, низкое давление и высокую комплаентность и позволять адекватное мочеиспускание без остаточной мочи [54]. В настоящее время применяются различные варианты интракорпорального формирования ортотопических илеальных резервуаров [40, 45, 47, 49, 53, 61–63]. Большинство (73–86 %) пациентов в этих сериях были мужчинами [40, 61–63]. Среднее время операции составило 305–477 мин, частота осложнений – 28–36 % ретроспективно. Наиболее часто используются методика Штудера или модифицированные U-образные резервуары с тубулярным участком, в который имплантируются мочеточники. Встречаются публикации о робот-ассистированном W-образном резервуаре и цистопластике по методу клиники Padua [62, 63]. Уже изучены отдаленные функциональные данные и результаты качества жизни для идентификации оптимальной конфигу-

рации резервуара. M.N. Jonsson и соавт. рекомендуют вначале выполнить уретерокишечные анастомозы, затем формировать резервуар [64]. G. Simone и соавт. при интракорпоральной деривации мочи по методу клиники Padua и R.S. Pruthi и соавт. при формировании илеального резервуара используют металлические степлеры [59, 62]. Уродинамические данные интракорпорально сформированного резервуара демонстрировали отсутствие детрузорной активности, нормальную комплаентность и средний объем 514 мл [65]. Среди 132 пациентов, подвергнутых 2 конфигурациям резервуара, 85 % больных использовали 0–1 прокладку в день [40]. В серии данных 62 пациентов, которые подвергнуты ортотопической цистопластике, M.N. Jonsson и соавт. обнаружили, что 88 % больных не использовали прокладки в течение дня и 58 % не нуждались в них ночью [64]. Эти функциональные результаты являются схожими с таковыми, полученными после открытых операций.

Опыт интракорпоральной континентной кожной деривации мочи лимитирован. A.C. Goh и соавт. впервые выполнили подобную операцию роботическим доступом, во время которой применили основные принципы модифицированного резервуара по Indiana pouch [66, 67]. При этом правую толстую кишку и терминальный участок подвздошной кишки резецируют, выполняют анастомоз «конец-в-бок» с помощью степлера. Толстую кишку детубуляризуют, складывают в виде шара и ручным швом формируют резервуар. Катетеризируемый канал также формируют интракорпорально и стому выводят наружу в области пупка или в правой подвздошной области. В сериях из 10 случаев с интракорпоральным резервуаром по Indiana pouch число осложнений высокой степени тяжести (20 %) было сравнимым [68]. Двум пациентам пришлось антеградно установить стент при стриктуре мочеточника, 1 больному выполнена роботическая реимплантация мочеточника в кишку. Все пациенты в этой серии были континентными без сложностей с катетеризацией резервуара.

Стоимость радикальной цистэктомии

В литературе имеются несколько работ, сравнивающих стоимость ОРЦ и РАРЦ. Сравнительный анализ результатов 1444 ОРЦ и 224 РАРЦ показал, что РАРЦ была на 3,797 долларов США дороже, чем ОРЦ ($p = 0,023$) [69]. J.J. Leow и соавт. сравнили результаты 34672 ОРЦ и 2101 РАРЦ. По их данным, РАРЦ была дороже на 4,326 долларов США по отношению к 90-дневным затратам ($p = 0,004$) [70]. Операционные расходы были выше для РАРЦ в первую очередь из-за увеличения продолжительности операции, в то время как ОРЦ имела более высокие расходы, связанные с переливанием крови и более длительной госпитализацией. R. Lee и соавт. провели анализ стоимости РАРЦ из 3 институтов

и продемонстрировали, что она постепенно снижается за счет уменьшения времени операции с накоплением опыта и более короткими сроками госпитализации [71].

Заключение

Робот-ассистированная РЦ — современный малоинвазивный метод лечения больных мышечно-инвазивным РМП. Накопление опыта и усовершенствование

техники РАРЦ с интракорпоральной деривацией мочи позволяют достичь сравнительно лучших функциональных результатов с меньшим числом послеоперационных осложнений по сравнению с ОРЦ. При РАРЦ наиболее часто выполняемым способом отведения мочи является илеальный конduit, однако увеличивается опыт робот-ассистированной интракорпоральной ортотопической цистопластики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Witjes J.A., Compérat E., Cowan N.C. et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol* 2014;65:778–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.046.
2. Leow J.J., Bedke J., Chamie K. et al. SIU-ICUD consultation on bladder cancer: treatment of muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol* 2019;37(1):61–83. DOI: 10.1007/s00345-018-2606-y.
3. Sánchez de Badajoz E., Gallego Perales J.L., Reche Rosado A. et al. Laparoscopic cystectomy and ileal conduit: case report. *J Endourol* 1995;9:59–62. DOI: 10.1089/end.1995.9.59.
4. Gill I.S., Fergany A., Klein E.A. et al. Laparoscopic radical cystoprostatectomy with ileal conduit performed completely intracorporeally: the initial 2 cases. *Urology* 2000;56:26–9. DOI: 10.1016/s0090-4295(00)00598-7.
5. Gill I.S., Kaouk J.H., Meraney A.M. et al. Laparoscopic radical cystectomy and continent orthotopic ileal neobladder performed completely intracorporeally: the initial experience. *J Urol* 2002;168:13–8. DOI: 10.1097/00005392-200207000-00005.
6. Hemal A.K., Kolla S.B., Wadhwa P. et al. Laparoscopic radical cystectomy and extracorporeal urinary diversion: a single center experience of 48 cases with three years of follow-up. *Urology* 2008;71(1):41–6. DOI: 10.1016/j.urology.2007.08.056.
7. Menon M., Hemal A.K., Tewari A. et al. Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. *BJU Int* 2003;92:232–6. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2003.04329.x.
8. Menon M., Hemal A.K., Tewari A. et al. Robot-assisted radical cystectomy and urinary diversion in female patients: technique with preservation of the uterus and vagina. *J Am Coll Surg* 2004;198(3):386–93. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.11.010.
9. Zehnder P., Gill I.S. Cost-effectiveness of open versus laparoscopic versus robotic-assisted laparoscopic cystectomy and urinary diversion. *Curr Opin Urol* 2011;21:415–9. DOI: 10.1097/MOU.0b013e3283490582.
10. Woods M.E., Wiklund P., Castle E.K. Robot-assisted radical cystectomy: recent advances and review of the literature. *Curr Opin Urol* 2010;20(2):125–9. DOI: 10.1097/MOU.0b013e328336258f.
11. Raza S.J., Tawfeeq M., Al-Daghmin A., Guru K.A. Robot-assisted intracorporeal urinary diversion: where do we stand in 2014? *Urol Clin North Am* 2014;41(4):503–9. DOI: 10.1016/j.ucl.2014.07.005.
12. Collins J.W., Wiklund N.P. Totally intracorporeal robot-assisted radical cystectomy: optimizing total outcomes. *BJU Int* 2014;114(3):326–33. DOI: 10.1111/bju.12558.
13. Smith A., Kurpad R., Lal A. et al. Cost analysis of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2010;183(2):505–9. DOI: 10.1016/j.juro.2009.09.081.
14. Pruthi R.S., Wallen E.M. Robotic-assisted laparoscopic radical cystoprostatectomy. *Eur Urol* 2008;53(2):310–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.03.067.
15. Wang G.J., Barocas D.A., Raman J.D., Scherr D.S. Robotic vs open radical cystectomy: prospective comparison of perioperative outcomes and pathological measures of early oncological efficacy. *BJU Int* 2008;101(1):89–93. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.07212.x.
16. Nix J., Smith A., Kurpad R. et al. Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and pathologic results. *Eur Urol* 2010;57(2):196–201. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.10.024.
17. Martin A.D., Nunez R.N., Castle E.P. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy: a complete cost analysis. *Urology* 2011;77(3):621–5. DOI: 10.1016/j.urology.2010.07.502.
18. Li K., Lin T., Fan X. et al. Systematic review and meta-analysis of comparative studies reporting early outcomes after robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy. *Cancer Treat Rev* 2013;39(6):551–60. DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.11.007.
19. Parekh D.J., Messer J., Fitzgerald J. et al. Perioperative outcomes and oncologic efficacy from a pilot prospective randomized clinical trial of open versus robotic assisted radical cystectomy. *J Urol* 2013;189(2):474–9. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.077.
20. Bochner B.H., Dalbagni G., Sjoberg D.D. et al. Comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: a randomized clinical trial. *Eur Urol* 2015;67(6):1042–50. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.043.
21. Khan M.S., Gan C., Ahmed K. et al. A single-centre early phase randomised controlled three-arm trial of open, robotic and laparoscopic radical cystectomy (CORAL). *Eur Urol* 2016;69(4):613–21. DOI: 10.1016/j.juro.2015.07.038.
22. Yuh B., Wilson T., Bochner B. et al. Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol* 2015;67(3):402–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.008.
23. Raza S.J., Wilson T., Peabody J.O. et al. Long-term oncologic outcomes following robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol* 2015;68(4):721–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.021.
24. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3):666–75. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.3.666.
25. Ghoneim M.A., Abdel-Latif M., El-Mekresh M. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2720 consecutive cases 5 years later. *J Urol* 2008;180(1):121–7. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.024.
26. Hautmann R.E., de Petriconi R.C., Pfeiffer C., Volkmer B.G. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 2012;61(5):1039–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.028.
27. Collins J.W., Tyrizis S., Nyberg T. et al. Robot-assisted radical cystectomy: description of an evolved approach to radical cystectomy. *Eur Urol* 2013;64(4):654–63. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.05.020.

28. Novara G., Svatek R.S., Karakiewicz P.I. et al. Soft tissue surgical margin status is a powerful predictor of outcomes after radical cystectomy: a multicenter study of more than 4,400 patients. *J Urol* 2010;183(6):2165–70. DOI: 10.1016/j.urol.2010.02.021.
29. Novara G., Catto J.W., Wilson T. et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol* 2015;67(3):376–401. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.007.
30. Snow-Lisy D.C., Campbell S.C., Gill I.S. et al. Robotic and laparoscopic radical cystectomy for bladder cancer: long-term oncologic outcomes. *Eur Urol* 2014;65(1):193–200. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.021.
31. Nguyen D.P., Al Hussein Al Awamlh B., Wu X. et al. Recurrence patterns after open and robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2015;68(3):399–405. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.02.003.
32. Smith N.D., Castle E.P., Gonzalgo M.L. et al. The RAZOR (randomized open vs robotic cystectomy) trial: study design and trial update. *BJU Int* 2015;115(2):198–205. DOI: 10.1111/bju.12699.
33. Parekh D.J., Reis I.M., Castle E.P. et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomized, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391(10139):2525–36. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30996-6.
34. Venkatramani V., Reis I.M., Castle E.P. et al. Predictors of recurrence, progression-free and overall survival following open versus robotic radical cystectomy: analysis from the RAZOR trial with a 3-year follow up. *J Urol* 2020;203(3):522–9. DOI: 10.1097/JU.0000000000000565.
35. Faraj K.S., Abdul-Muhsin H.M., Rose K.M. et al. Robot-assisted radical cystectomy vs open radical cystectomy: over 10 years of the Mayo Clinic experience. *Urol Oncol* 2019;37(12):862–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.07.019.
36. Hussein A.A., Elsayed A.S., Aldhaam N.A. et al. Ten-year oncologic outcomes following robot-assisted radical cystectomy: results from the International robotic cystectomy consortium. *J Urol* 2019;202(5):927–35. DOI: 10.1097/JU.0000000000000386.
37. Richards K.A., Kader K., Pettus J.A. et al. Does initial learning curve compromise outcomes for robot-assisted radical cystectomy? A critical evaluation of the first 60 cases while establishing a robotics program. *J Endourol* 2011;25(9):1553–8. DOI: 10.1089/end.2010.0630.
38. Sharma N.L., Papadopoulos A., Lee D. et al. First 500 cases of robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy from a single UK centre: learning curves of two surgeons. *BJU Int* 2011;108(5):739–47. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09941.x.
39. Hayn M.H., Hellenthal N.J., Hussain A. et al. Does previous robot-assisted radical prostatectomy experience affect outcomes at robot-assisted radical cystectomy? Results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Urology* 2010;76(5):1111–6. DOI: 10.1016/j.urol.2010.05.010.
40. Desai M.M., Gill I.S., de Castro Abreu A.L. et al. Robotic intracorporeal orthotopic neobladder during radical cystectomy in 132 patients. *J Urol* 2014;192(6):1734–40. DOI: 10.1016/j.urol.2014.06.087.
41. Honore M., Roberts M.J., Morton A. et al. Outcomes and learning curve for robot-assisted radical cystectomy: an Austrian experience. *ANZ J Surg* 2019;89(12):1593–8. DOI: 10.1111/ans.15413.
42. Shabsigh A., Korets R., Vora K.C. et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009;55(1):164–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.031.
43. Novara G., de Marco V., Aragona M. et al. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. *J Urol* 2009;182(3):914–21. DOI: 10.1016/j.urol.2009.05.032.
44. Chan K.G., Collins J.W., Wiklund N.P. Robot-assisted radical cystectomy: extracorporeal vs intracorporeal urinary diversion. *J Urol* 2015;193(5):1467–9. DOI: 10.1016/j.urol.2015.02.042.
45. Ahmed K., Khan S.A., Hayn M.H. et al. Analysis of intracorporeal compared with extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol* 2014;65(2):340–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.042.
46. Anderson C.B., Morgan T.M., Kappa S. et al. Ureteroenteric anastomotic strictures after radical cystectomy – does operative approach matter? *J Urol* 2013;189(2):541–7. DOI: 10.1016/j.urol.2013.02.022.
47. Abreu A.L., Chopra S., Azhar R.A. et al. Robotic radical cystectomy and intracorporeal urinary diversion: the USC technique. *Indian J Urol* 2014;30(3):300–6. DOI: 10.4103/0970-1591.
48. Tyritzis S.I., Hosseini A., Collins J. et al. Oncologic, functional, and complications outcomes of robot-assisted radical cystectomy with totally intracorporeal neobladder diversion. *Eur Urol* 2013;64(5):734–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.05.050.
49. Azzouni F.S., Din R., Rehman S. et al. The first 100 consecutive, robot-assisted, intracorporeal ileal conduits: evolution of technique and 90-day outcomes. *Eur Urol* 2013;63(4):637–43. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.11.055.
50. Koupparis A., Villeda-Sandoval C., Weale N. et al. Robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion: impact on an established enhanced recovery protocol. *BJU Int* 2015;116(6):924–31. DOI: 10.1111/bju.13171.
51. Pyun J.H., Kim H.K., Cho S. et al. Robot-assisted radical cystectomy with total intracorporeal urinary diversion: comparative analysis with extracorporeal urinary diversion. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2016;26(5):349–55. DOI: 10.1089/lap.2015.0543.
52. Ahmadi N., Ashrafi A.N., Hartman N. et al. Use of indocyanine green to minimize uretero-enteric strictures after robotic radical cystectomy. *BJU Int* 2019;124(2):302–7. DOI: 10.1111/bju.14733.
53. Tan W.S., Lamb B.W., Tan M.Y. et al. In-depth critical analysis of complications following robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion. *Eur Urol Focus* 2017;3(2–3):273–9. DOI: 10.1016/j.euf.2016.06.002.
54. Studer U.E., Burkhard F.C., Schumacher M. et al. Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute – lessons to be learned. *J Urol* 2006;176(1):161–6. DOI: 10.1016/S0022-5347(06)00573-8.
55. Shah S.H., Movassaghi K., Skinner D. et al. Ureteroenteric strictures after open radical cystectomy and urinary diversion: the University of Southern California experience. *Urology* 2015;86(1):87–91. DOI: 10.1016/j.urol.2015.03.014.
56. Ahmed Y.E., Hussein A.A., May P.R. et al. Natural history, predictors and management of ureteroenteric strictures after robot-assisted radical cystectomy. *J Urol* 2017;198(3):567–74. DOI: 10.1016/j.juro.2017.02.3339.
57. Rhee J.J., Lebeau S., Smolkin M., Theodorescu D. Radical cystectomy with ileal conduit diversion: early prospective evaluation of the impact of robotic assistance. *BJU Int* 2006;98(5):1059–63. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06372.x.
58. Goh A.C., Gill I.S., Lee D.J. et al. Robotic intracorporeal orthotopic ileal neobladder: replicating open surgical principles. *Eur Urol* 2012;62(5):891–901. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.052.
59. Pruthi R.S., Nix J., McRackan D. et al. Robotic-assisted laparoscopic intracorporeal urinary diversion. *Eur Urol* 2010;57(6):1013–21. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.12.028.
60. Guru K.A., Mansour A.M., Nyquist J. Robot-assisted intracorporeal ileal conduit “Marionette” technique. *BJU Int* 2010;106(9):1404–20. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09772.x.
61. Schwentner C., Sim A., Balbay M.D. et al. Robot-assisted radical cystectomy and intracorporeal neobladder formation: on the way to a standardized procedure.

- World J Surg Oncol 2015;13(1):3.
DOI: 10.1186/1477-7819-13-3.
62. Simone G., Papalia R., Misuraca L. et al. Robotic intracorporeal Padua ileal bladder: surgical technique, perioperative, oncologic and functional outcomes. *Eur Urol* 2018;73(6):934–40.
DOI: 10.1016/j.eururo.2016.10.018.
 63. Hussein A.A., Ahmed Y.E., Kozlowski J.D. et al. Robot-assisted approach to “W”-configuration urinary diversion: a step-by-step technique. *BJU Int* 2017;120(1):152–7.
DOI: 10.1111/bju.13824.
 64. Jonsson M.N., Adding L.C., Hosseini A. et al. Robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2011;60(5):1066–73.
DOI: 10.1016/j.eururo.2011.07.035.
 65. Satkunasivam R., Santomauro M., Chopra S. et al. Robotic intracorporeal orthotopic neobladder: urodynamic outcomes, urinary function, and health-related quality of life. *Eur Urol* 2016;69(2):247–53.
DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.041.
 66. Goh A.C., Aghazadeh M.A., Krasnow R.E. et al. Robotic intracorporeal continent cutaneous urinary diversion: primary description. *J Endourol* 2015;29(11):1217–20.
DOI: 10.1089/end.2014.0750.
 67. Rowland R.G., Mitchell M.E., Bihle R. et al. Indiana continent urinary reservoir. *J Urol* 1987;137(6):1136–9.
DOI: 10.1016/s0022-5347(17)44428-4.
 68. Desai M.M., Simone G., de Castro Abreu A.L. et al. Robotic intracorporeal continent cutaneous diversion. *J Urol* 2017;198(2):436–44.
DOI: 10.1016/j.juro.2017.01.091.
 69. Yu H.Y., Hevelone N.D., Lipsitz S.R. et al. Comparative analysis of outcomes and costs following open radical cystectomy versus robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: results from the US Nationwide Inpatient Sample. *Eur Urol* 2012;61(6):1239–44.
DOI: 10.1016/j.eururo.2012.03.032.
 70. Leow J.J., Reese S.W., Jiang W. et al. Propensity-matched comparison of morbidity and costs of open and robot-assisted radical cystectomies: a contemporary population – based analysis in the United States. *Eur Urol* 2014;66(3):569–76.
DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.029.
 71. Lee R., Chughtai B., Herman M. et al. Cost-analysis comparison of robot-assisted laparoscopic radical cystectomy (RC) vs open RC. *BJU Int* 2011;108(6 Pt 2):976–83.
DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10468.x.

Вклад авторов

Б.Г. Гулиев: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Р.Р. Болотоков: анализ полученных данных.

Authors' contributions

B.G. Guliev: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

R.R. Bolokotov: analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Г. Гулиев / B.G. Guliev: <https://orcid.org/0000-0002-2359-6973>

Р.Р. Болотоков / R.R. Bolokotov: <https://orcid.org/0000-0002-2184-5809>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 23.05.2020. Принята к публикации: 19.06.2020.

Article submitted: 23.05.2020. Accepted for publication: 19.06.2020.